

**PCT**  
WELTORGANISATION  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VER  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation 6 : <b>A61K 9/00, 9/14</b>	<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 96/02231</b>
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>1. Februar 1996 (01.02.96)</b>

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP95/02392**

(22) Internationales Anmeldedatum: **21. Juni 1995 (21.06.95)**

(30) Prioritätsdaten: **P 44 25 255.2** **16. Juli 1994 (16.07.94)** **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): **ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; An der Pikardie 10, D-01277 Dresden (DE).**

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SARLIKOTIS, Werner [DE/DE]; Rotlindstrasse 56, D-60316 Frankfurt (DE). DE BOER, Anne, H. [NL/NL]; Kuinder 174, NL-9204 AG Drachten (NL).**

(81) Bestimmungsstaaten: **AU, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, IS, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, SI, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).**

**Veröffentlicht**  
*Mit internationalem Recherchenbericht.*

(54) Title: **INHALATION COMPOSITION**

(54) Bezeichnung: **FORMULIERUNG ZUR INHALATTVEN APPLIKATION**

(57) Abstract

A medical composition for use in powder inhalers consists of a base body to which adheres a medicament or medicament mixture. The composition is easily redispersed, so that it is rapidly decomposed into particles capable of entering the lungs. This composition is used for preparing medicaments.

(57) Zusammenfassung

Eine Arzneimittelformulierung zum Einsatz in Pulverinhalatoren wird beschrieben. Sie besteht aus einem Grundkörper und darauf haftendem Arzneimittel oder Arzneimittelgemisch. Die Formulierung ist leicht redispersierbar, so daß sie schnell in lungengängige Partikel zerfällt. Die Formulierung wird zur Herstellung von Arzneimitteln eingesetzt.

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LJ	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

### Formulierung zur inhalativen Applikation

Die vorliegende Erfindung betrifft eine  
Arzneimittelformulierung zur inhalativen Applikation, wobei  
der mikronisierte Wirkstoff oder das mikronisierte

5 Wirkstoffgemisch auf einen Träger aufgetragen werden, ohne  
daß Bindemittel verwendet werden.

Wirkstoffe, die inhalativ appliziert werden, müssen, um  
topische oder auch systemische Wirkung zu zeigen, tief in  
die Lunge penetrieren. Um dies zu erreichen, müssen die  
10 Teilchen des Wirkstoffes einen Durchmesser, der etwa 5  $\mu\text{m}$  -  
10  $\mu\text{m}$  nicht überschreitet, aufweisen. Außerdem wird der  
Wirkstoff oder das Wirkstoffgemisch mit Hilfe einer  
speziell angefertigten Einrichtung, einem Inhalator, dem  
Patienten appliziert. Dabei muß der Wirkstoff erstens  
15 entweder vordosiert, zum Beispiel in Kapseln oder Blister,  
oder in größerer Menge im Inhalator bevorratet werden, um  
dann durch den Einatmungsprozess des Patienten aus einer  
Meßeinrichtung entnommen und mit Dispergiereinrichtung, zum  
Beispiel einer Wirbelkammer, in die feinen Primärpartikel  
20 redispersiert, mit dem Atemzug mitgerissen und so der Lunge  
zugänglich gemacht zu werden.

Die hierzu verwendeten, feinstkörnigen Wirkstoffe zeigen  
aufgrund der Partikelgröße eine hohe spezifische Oberfläche  
der Partikel und eine daraus resultierende Kräfteverteilung  
25 sehr ausgeprägte adhäsive und kohäsive Eigenschaften, was  
wiederum zur Folge hat, daß die verfahrenstechnische  
Verarbeitung solcher Pulver auf Schwierigkeiten stößt.  
Solche verfahrenstechnischen Schritte sind die Mischung der  
Wirkstoffe bei Wirkstoffgemischen, die Lagerung und der  
30 Transport der Pulver, die Befüllung von Kapseln, Blistern  
oder Inhalatoren sowie die Dosierung der therapeutischen  
Mengen.

Die in der Pharmazie üblichen Agglomerationsverfahren, z.B. Granulation, können nicht eingesetzt werden, weil dadurch die Partikel so stark miteinander verbunden werden, daß keine lungengängigen Wirkstoffteilchen mehr vorhanden sind  
5 oder generiert werden können. Außerdem können derzeit die meisten der pharmazeutisch gängigen Hilfsstoffe keine Anwendung bei inhalativen Arzneiformen finden, da das toxikologische Verhalten dieser Stoffe bei pulmonaler Gabe noch weitgehend unbekannt ist.

10

Um die erwähnten Probleme zu lösen, wurde beispielsweise in EP 0 398 631 vorgeschlagen, den Wirkstoff bis zu einem mittleren Partikeldurchmesser von 5 µm bis 10 µm zu vermahlen und dann entweder mit einem festen,  
15 pharmazeutisch üblichen Träger zu vermischen, wobei dieser einen mittleren Partikeldurchmesser von 30 µm bis 80 µm aufweist, oder aber runde Agglomerate der Wirkstoffpartikel herzustellen (sog. Weichpellets), wobei diese während der Inhalation wieder in die Primärpartikel zerfallen. Ein  
20 Verfahren zur Herstellung solcher Weichpellets ist ebenso beschrieben (GB 1,569,612 und GB 1,520,247 ). Dabei muß der Feuchtigkeitsgehalt des Wirkstoffes vor der Herstellung der Weichpellets eingestellt werden. Die Weichpellets können, wie beispielsweise in DE 25 35 258 und GB 1,520,247  
25 beschrieben in Kapseln abgefüllt werden. In vitro Versuche zeigten, daß bei der Entleerung dieser Kapseln mit Hilfe eines Inhalators mindestens 50% des abgefüllten Materials entleert wurden.

Diese nach den oben aufgeführten Vorschriften hergestellten  
30 Weichpellets weisen aber eine Dispergierrate (= Anteil der lungengängigen Wirkstoffteilchen nach der Entleerung, bezogen auf die in der Kapsel abgefüllten Menge) auf, die noch nicht befriedigen kann.

Bei einem Volumenstrom von 60 l/min wurden für kommerziell  
35 erhältliche Systeme im Kaskadenimpektor (four-Stage-Liquid

Impinger) Dispergierraten von 13,8-29,5% der Nominal-Dosis gefunden.

Bei einem anderen Verfahren (DE 22 29 981) wird der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch verwendbaren,

5 wasserlöslichen Träger vermischt, wobei dieser Träger eine Teilchengröße von 80 µm bis 150 µm aufweist.

Nachteilig sind hier die schlechten Fließeigenschaften der Formulierung.

DE 41 40 689 beschreibt Inhalationspulver, die aus einem  
10 physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von ca 20 µm und einer zweiten Komponente Hilfsstoff mit kleineren Teilchen mit etwa 10 µm Teilchengröße besteht.

Diese Mischung ist in Kapseln abfüllbar und wird mit  
15 Geräten inhaliert, die in DE 33 45 722 beschrieben sind. Auch hier sind die schlechten Fließeigenschaften von Nachteil.

EP 258 356 beschreibt Mikropartikel für Inhalationszwecke, die aus einem Konglomerat aus Hilfsstoffen, beispielsweise  
20 Lactose, Xylit und Mannit mit der Größe zwischen 30 µm und 150 µm bestehen. Problematisch ist bei diesem Verfahren der relativ komplexe Herstellungsgang, um die Hilfsstoffkonglomerate mit einer bestimmten Partikelgröße herzustellen.

25 Es besteht also die Aufgabe, zum Zwecke der Inhalation ein Pulver zu entwickeln, das einfach herzustellen ist, keine aufwendigen Inprozeß-Kontrollen des Feuchtigkeitsgehalts der Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe erfordert und einen hohen Grad an Redispergierung aufweist. Weiter soll die  
30 Formulierung befriedigende Fließeigenschaften aufweisen und im Inhalator leicht in lungengängige Partikel zerlegbar sein. Bei gleichen Bedingungen sollten mindestens 40 % redispergiert werden.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß durch geeignetes Mischen des Wirkstoffes oder des Wirkstoffgemisches mit einem pharmazeutisch verwendbaren Träger, der eine mittlere Teilchengröße von 200 µm bis 1000 µm, vorzugsweise zwischen 5 300 µm und 600 µm aufweist, die Wirkstoffpartikel mit einer Teilchengröße von 0,01 µm bis 10 µm auf den Trägerteilchen haften und dadurch fast runde, mit Wirkstoff überzogene Trägerteilchen entstehen. Bei der erfindungsgemäßen Formulierung kann auf eine Konditionierung, beispielsweise 10 auf zusätzliche Reinigungsprozesse, des eingesetzten Trägermaterials verzichtet werden.

Die Teilchen des Trägers sind kommerziell erhältlich oder können durch Fraktionierung (Sieb) in einer bestimmten Korngröße beziehungsweise Korngrößenbereich erhalten 15 werden.

Die Bestimmung der Teilchengröße der Trägerteilchen erfolgte durch Ausmessen von rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen und/oder durch Siebanalyse. Die Bestimmung der Teilchengröße der Wirkstoffpartikel erfolgte 20 durch Ausmessen von rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen und/oder durch Laserbeugungsspektrometrie.

Diese Pulverformulierung ist einfach und wirtschaftlich herstellbar und besitzt sowohl im Vergleich zu dem unbehandelten Wirkstoffpulver als auch zu den Weichpellets 25 erheblich bessere Fließeigenschaften. Dies zeigen die Ergebnisse in Tabelle 1. Eine geringere Schütthöhe bedeutet bessere Fließeigenschaften der Formulierung.

Je ähnlicher Schütt- und Stampfvolumen sind, desto besser sind die Fließeigenschaften. Aber auch die Entleerung und 30 anschließende Redispergierung ist im Vergleich zu den bisher bekannten Formulierungen (Mischungen, Weichpellets nach GB 1 569 612 oder GB 1 520 247 oder unbehandeltes Wirkstoffpulver) besser, d.h. die Rückstände im Inhalator sind geringer und die Ausbeute an lungengängigen Teilchen 35 höher.

Die Formulierung kann verschiedene Wirkstoffe enthalten beispielsweise Analgetika, Antiallergika, Antibiotika, Anticholinergika, Antihistaminika, antiinflammatorisch wirkende Substanzen, Antipyretika, Kortikoide, Steroide, 5 Antitussiva, Bronchodilatoren, Diuretika, Enzyme, Herz-Kreislauf wirksame Substanzen, Hormone, Proteine und Peptide. Beispiele für Analgetika sind Codein, Diamorphin, Dihydromorphin, Ergotamin, Fentanyl und Morphin; Beispiele für Antiallergika sind Cromoglicinsäure und Nedocromil; 10 Beispiele für Antibiotika sind Cephalosporine, Fusafungin, Neomycin, Penicilline, Pentamidin, Streptomycin, Sulfonamide und Tetracycline; Beispiele für Anticholinergika sind Atropin, Atropinmethonitrat, Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid und Trosipiumchlorid; 15 Beispiele für Antihistaminika sind Azelastin, Flezelastin und Methapyrilen; Beispiele für antiinflammatorisch wirksame Substanzen sind Beclometason, Budesonid, Dexamethason, Flunisolid, Fluticason, Tipredane und Triamcinolon; Beispiele für Antitussiva sind Narcotin und 20 Noscapin; Beispiele für Bronchodilatoren sind Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Ephedrin, Epinephrin Formoterol, Fenoterol, Hexoprenalin, Ibuterol, Isoprenalin, Isoproterenol, Metaproterenol, Orciprenalin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, 25 Rimiterol, Salbutamol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalin und Tolobuterol; Beispiele für Diuretika sind Amilorid und Furosemid; ein Beispiel für Enzyme ist Trypsin; Beispiele für Herz-Kreislauf wirksame Substanzen sind Diltiazem und Nitroglycerin; Beispiele für Hormone sind Cortison, 30 Hydrocortison und Prednisolon; Beispiele für Proteine und Peptide sind Cyclosporine, Cetrorelix, Glucagon und Insulin. Weitere Wirkstoffe, die eingesetzt werden können, sind Adrenochrom, Colchicin, Heparin, Scopolamin. Die beispielhaft angeführten Wirkstoffe können als freie Basen 35 oder Säuren oder als pharmazeutisch verträgliche Salze eingesetzt werden. Als Gegenionen können beispielsweise physiologisch verträgliche Erdalkali- oder Alkalimetalle

oder Amine sowie beispielsweise Acetat, Benzolsulfonat, Benzoat, Hydrogencarbonat, Hydrogentartrat, Bromid, Chlorid, Iodid, Carbonat, Citrat, Fumarat, Malat, Maleat, Gluconat, Lactat, Pamoat und Sulphat eingesetzt werden. Es  
5 können auch Ester eingesetzt werden, beispielsweise Acetat, Acetonid, Propionat, Dipropionat, Valerat.

Die erfindungsgemäße Formulierung kann auch aus einem Gemisch mehrerer fein gemahlener Wirkstoffe bestehen, beispielsweise aus Natriumcromoglicat und  
10 Reproterolhydrochlorid. Wie bereits beschrieben, sollten 100 % der Wirkstoffteilchen kleiner als 10 µm sein, vorzugsweise im Bereich von 1 µm bis 5 µm liegen.

Der eingesetzte Trägerstoff ist ein nicht toxisches Material, das eine mittlere Teilchengröße von 200 µm bis  
15 1000 µm, vorzugsweise zwischen 300 µm und 600 µm aufweist. Erfindungsgemäße Träger können anorganische Salze wie Natriumchlorid und Calciumkarbonat, organische Salze wie beispielsweise Natriumlactat und organische Verbindungen wie beispielsweise Harnstoff, Monosaccharide wie  
20 beispielsweise Glucose und deren Derivate wie Sorbitol, Polyalkohole, Sorbit, Mannit, Xylit, Disaccharide wie beispielsweise Lactose, Maltose und deren Derivate sowie Polysaccharide wie beispielsweise Stärke und deren Derivate, Oligosaccharide wie beispielsweise Cyclodextrine,  
25 sowie Dextrine eingesetzt werden. Es können auch Mischungen der Hilfsstoffe eingesetzt werden.

Das Verhältnis von Wirkstoff zum Trägermaterial hängt von den eingesetzten Stoffen ab. Es hat sich anhand der Beispiele gezeigt, daß die Verwendung von 5 bis 80  
30 Gewichtsprozent des Wirkstoffes auf 20 bis 90 Gewichtsprozent des Trägers, vorzugsweise 30 bis 70 Gewichtsprozent des Wirkstoffes auf 30 bis 70 Gewichtsprozent des Trägerstoffes befriedigende Ergebnisse liefert.



Zusätzlich zum Wirkstoff und Träger können die Formulierungen auch andere Bestandteile, wie Geschmackskorrigenzien, zum Beispiel Saccharin oder Pfefferminzaroma, enthalten. Die Komponenten können zum

5 Beispiel 10-20 Gewichts% bezogen auf den Wirkstoff beziehungsweise auf das Wirkstoffgemisch betragen.

Die Herstellung der Formulierung erfolgt durch Mischen der Bestandteile in einem geeigneten Mischer, beispielsweise

10 Taumelmischer, Rotationsmischer, Schnellmischer oder fluidisierende Mischer. Als Taumelmischer kommt beispielsweise der Turbula-Mischer, W.A. Bachofen AG, Basel, CH; als Schnellmischer der Diosna-Mischer, Dierks und Söhne, Osnabrück, BRD, in Frage.

15 Dabei werden die Bestandteile dem Mischer zugeführt und so lange gemischt, bis die Trägerkristalle mit dem feinen Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch überzogen sind, wobei der Feinanteil allmählich verschwindet und runde, überzogene Teilchen entstehen.

20 Aber auch andere Verfahren wie Wirbelschicht- oder Vibrations-Verfahren können zur Herstellung der erfindungsgemäßen Pulverformulierungen herangezogen werden. Bei diesen Verfahren werden die Trägerstoffteilchen in einem Behälter in rotierender Bewegung versetzt. Dadurch

25 können sich die Wirkstoffteilchen darauf ablagern und so die erfindungsgemäße Formulierung bilden.

Um die Vorteile der erfindungsgemäßen Formulierung im Vergleich zu der Mischung der beiden Wirkstoffe und den

30 Weichpellets gemäß den Schriften GB 1,569,612 und GB 1,520,247 zu demonstrieren, wurden diese Formulierungen hergestellt und einige physikalische Meßgrößen bestimmt.

Die Herstellung der Mischung der beiden Wirkstoffe erfolgte mit Hilfe eines Taumelmischers (Turbula-Mischer; W.A. Bachofen AG Basel). Die Weichpellets wurden hergestellt, indem die feinen Wirkstoffe in das Bodengefäß eines  
5 Siebturmes zur Teilchengrößenanalyse (Retsch, BRD) gebracht wurden, und das Gefäß so lange Vibrationen ausgesetzt wurde, bis runde Wirkstoffagglomerate entstanden.

Folgende Tabellen zeigen einige vergleichende Meßergebnisse.

Versuch 1

- 5 Wirkstoffmischung: Zwei Gewichtsteile Dinatrium Cromoglicat und ein Gewichtsteil Reproterolhydrochlorid.

	Kernagglomerate	Mischung	Weichpellets
Schüttvolumen (ml/g)	2,2	7,2	3,8
Stampfvolumen (20x) (ml/g)	2	5	3
Hausner-Faktor	1,10	1,44	1,27
Schütthöhe (mm)	24	35	29
Redispergierung (%) bei 60 l/min/Volumen- strom	50	40	35
Redispergierung (%) bei 30 l/min/Volumen- strom	30	10	15

Die Weichpellets wurden gemäß den Vorschriften GB 1,569,612 und GB 1,520,247 erhalten.

## Versuch 2

Wirkstoffmischung: Drei Gewichtsteile Dinatrium Cromoglicat und zwei Gewichtsteile Reproterolhydrochlorid.

5

	Kernagglomerate	Mischung	Weichpellets
Schüttvolumen (ml/g)	2	7,2	3,8
Stampfvolumen (20x) (ml/g)	1,9	5	3
Hausner-Faktor	1,05	1,44	1,27
Schütthöhe (mm)	23	35	29
Fließwinkel ( ° )	48	59	54

Schütt- und Stampfvolumen wurden nach bekannten Verfahren ermittelt.

- 10 100 g Formulierung werden in einen Meßzylinder vorsichtig eingeschüttet. Das abgelesene Volumen stellt das Schüttvolumen dar. Der gefüllte Meßzylinder wird an ein Stampfvolumeter angebracht. Es werden 20 Stampfungen durchgeführt. Das abgelesene Volumen stellt das
- 15 Stampfvolumen dar (siehe auch Voigt R., Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, Verlag Chemie, 5. Auflage, Seite 148).
- Der Hausner-Faktor ist das Verhältnis aus Schütt- und Stampfvolumen.

Die Schütthöhe wurde mit Hilfe eines Zylinders mit Durchmesser 42 mm bestimmt, wobei so viel Pulver langsam aufgeschüttet wurde bis ein maximal hohes Haufwerk entstand, dessen Höhe gemessen wurde. Die Redispergierung  
5 wurde mit Hilfe eines Inhalators und eines Kaskadenimpaktors bestimmt, indem die Anteile in Prozent bezogen auf die Einwaage bestimmt wurden, die sich auf die zweite bis vierte Kaskade abgelagert hatten. Dieser Versuch wurde mit zwei verschiedenen Volumenströmen durchgeführt.

## Beispiel 1

266.8 g mikronisiertes Dinatrium Cromoglicat und 133.2 g mikronisiertes Reproterolhydrochlorid werden durch ein Sieb der Maschenweite 0,125 mm gesiebt und anschließend in einen  
5 Diosna Mischer PWC Dierks und Söhne, Osnabrück BRD) gegeben. Dazu werden 600.0 g handelsübliche Lactose mit einer Korngrößenverteilung 100% < 800 µm, 12% - 35% < 400 µm und max 7% < 200 µm gegeben. Anschließend wird 30 min gemischt. Die so entstandenen Kernagglomerate sind gut  
10 fließfähig und können in einen Inhalator abgefüllt werden. Die Eigenschaften dieser Kernagglomerate können dem Versuch 1 (Seite 8) entnommen werden.

## Beispiel 2

15 3000 g mikronisiertes Dinatrium Cromoglicat und 200,0 g mikronisiertes Reproterolhydrochlorid werden durch ein Sieb der Maschenweite 0,125 mm gesiebt und anschließend in einen Taumelmischer (Turbula-Mischer; W.A. Bachofen AG Basel) gegeben. Dazu werden 500,0 g handelsübliche Lactose  
20 mit einer Korngrößenverteilung 100% < 800 µm, 12% - 35% < 400 µm und max 7% < 200 µm gegeben. Anschließend wird 30 min gemischt. Die so entstandenen Kernagglomerate sind gut fließfähig und können in einen Inhalator abgefüllt werden. Die Eigenschaften dieser Kernagglomerate können dem Versuch  
25 2 (Seite 9) entnommen werden.

## Beispiel 3

266,8 g mikronisiertes Dinatrium Cromoglicat und 133,2 g mikronisiertes Reproterolhydrochlorid werden mit Hilfe eines 0,125 mm Siebes gesiebt und anschließend in einen Fluidisierenden Mischer (Fukae Powtec Corporation, Japan) gegeben. Dazu werden 600,0 g handelsübliches Natriumchlorid mit einer mittleren Korngröße von 300 µm gegeben. Anschließend wird 10 min gemischt. Die so entstandenen Kernagglomerate sind gut fließfähig und können in einen Inhalator abgefüllt werden.

## Beispiel 4

30 g mikronisiertes Budesonid werden mit Hilfe eines 0,125-mm-Siebes gesiebt und anschließend in einen Taumelmischer (Tubula-Mischer; W.A. Bachofen AG, Basel) gegeben. Dazu werden 270 g handelsübliche Lactose mit einer Korngrößenverteilung 100% K 800µm, 12%-35% L 400 µm und maximal 7% L 200µm gegeben. Anschließend wird 45 min gemischt. Die so entstandenen Kernagglomerate sind gut fließfähig und können in einen Inhalator, eine Patrone oder Blister abgefüllt werden.

## Beispiel 5

100 g mikronisiertes Salbutamol werden mit Hilfe eines 0,125-mm-Siebes gesiebt und anschließend in einen Taumelmischer (Tubula-Mischer; W.A. Bachofen AG, Basel) gegeben. Dazu werden 300 g handelsübliche Lactose mit einer Korngrößenverteilung 100% K 800µm, 12%-35% L 400 µm und maximal 7% L 200µm gegeben. Anschließend wird 45 min gemischt. Die so entstandenen Kernagglomerate sind gut fließfähig und können in einen Inhalator, eine Patrone oder Blister abgefüllt werden.

## Beispiel 6

20 g mikronisiertes Beclometason-17,21-dipropionat werden mit Hilfe eines 0,125-mm-Siebes gesiebt und anschließend in einen Taumelmischer (Turbula-Mischer; W.A. Bachofen AG, Basel) gegeben. Dazu werden 380 g handelsübliche Lactose mit einer Korngrößenverteilung 100 % < 800 µm, 12 % - 35 % < 400 µm und maximal 7 % < 200 µm gegeben. Anschließend wird 45 min gemischt. Die so entstandenen Kernagglomerate sind gut fließfähig und können in einen Inhalator, eine Patrone oder Blister abgefüllt werden.

## Beispiel 7

20 g mikronisiertes Ipratropiumbromid werden mit Hilfe eines 0,125-mm-Siebes gesiebt und anschließend in einen Taumelmischer (Turbula-Mischer; W.A. Bachofen AG, Basel) gegeben. Dazu werden 380 g handelsübliche Lactose mit einer Korngrößenverteilung 100 % < 800 µm, 12 % - 35 % < 400 µm und maximal 7 % < 200 µm gegeben. Anschließend wird 45 min gemischt. Die so entstandenen Kernagglomerate sind gut fließfähig und können in einen Inhalator, eine Patrone oder Blister abgefüllt werden.



## Patentansprüche

1. Mischung, dadurch gekennzeichnet, daß ein Wirkstoff  
oder ein Wirkstoffgemisch mit einer mittleren  
5 Teilchengröße von 0,1 µm bis 10 µm, mit einem  
physiologisch akzeptablen Träger oder Trägergemisch mit  
mittlerer Teilchengröße zwischen 200 µm bis 1000 µm  
vermischt wird.
2. Mischung, dadurch gekennzeichnet, daß ein Wirkstoff  
10 oder Wirkstoffgemisch mit einer mittleren Teilchengröße  
von 1 µm bis 5 µm mit einem physiologisch akzeptablen  
Träger oder Trägergemisch mit einer mittleren  
Teilchengröße von 300 µm bis 600 µm vermischt wird.
3. Verfahren zur Herstellung einer Formulierung zur  
15 Herstellung von Arzneimitteln zur Inhalation, dadurch  
gekennzeichnet, daß ein Wirkstoff oder ein  
Wirkstoffgemisch mit einer mittleren Teilchengröße von  
0,1 µm bis 10 µm, mit einem physiologisch akzeptablen  
Träger oder Trägergemisch mit mittlerer Teilchengröße  
20 zwischen 200 µm bis 1000 µm vermischt wird.
4. Verfahren zur Herstellung einer Formulierung zur  
Herstellung von Arzneimitteln gemäß Anspruch 3, dadurch  
gekennzeichnet, daß ein Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch  
mit einer mittleren Teilchengröße von 1 µm bis 5 µm mit  
25 einem physiologisch akzeptablen Träger oder  
Trägergemisch mit einer mittleren Teilchengröße von  
300 µm bis 600 µm vermischt wird.
5. Verfahren zur Herstellung einer Formulierung zur  
Herstellung von Arzneimitteln gemäß Anspruch 3 oder 4,  
30 dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerteilchen von den  
Wirkstoffteilchen umhüllt sind.

6. Verwendung der Formulierung zur Herstellung von Arzneimitteln gemäß einem der Ansprüche 1 - 2, dadurch gekennzeichnet, daß diese sich aus 5 bis 80 Gewichtsprozent des Wirkstoffes oder des Wirkstoffgemisches und 20 bis 90 Gewichtsprozent des Trägers, vorzugsweise aus 30 bis 70 Gewichtsprozent des Wirkstoffes und 30 bis 70 Gewichtsprozent des Trägerstoffes zusammensetzt.
7. Verwendung der Formulierung zur Herstellung von Arzneimitteln gemäß einem der Ansprüche 1 - 2, dadurch gekennzeichnet, daß neben Wirkstoff oder dem Wirkstoffgemisch und Trägerstoff oder Trägergemisch auch weitere physiologisch akzeptable Hilfsstoffe enthalten sind.
8. Verwendung der Formulierung zur Herstellung von Arzneimitteln gemäß einem der Ansprüche 1 - 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Trägerstoff mindestens eine Substanz aus der Gruppe der Saccharide enthält.
9. Verwendung der Formulierung zur Herstellung von Arzneimitteln gemäß einem der Ansprüche 1 - 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Trägerstoff Lactose enthält.
10. Arzneimittelformulierung gemäß einem der Ansprüche 1 - 2 oder 8 - 9, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoffmischung eine Mischung aus Reproterol und dem Dinatriumsalz der Cromoglicinsäure verwendet wird.
11. Arzneimittelformulierung gemäß einem der Ansprüche 1 - 2 oder 8 - 9, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Budesonid verwendet wird.
12. Arzneimittelformulierung gemäß einem der Ansprüche 1 - 2 oder 8 - 9, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Salbutamol verwendet wird.

13. Arzneimittelformulierung gemäß einem der Ansprüche 1 - 2 oder 8 - 9, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Cetrorelix verwendet wird.

5 14. Arzneimittelformulierung gemäß einem der Ansprüche 1-2 oder 8-9, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Beclometason verwendet wird.

15. Arzneimittelformulierung gemäß einem der Ansprüche 1-2 oder 8-9, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Ipratropiumbromid verwendet wird.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.  
PCT/EP 95/02392

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K9/00 A61K9/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE,A,28 51 489 (FISONS LTD.) 31 May 1979  see claims 1-3,7,18,19,21,23 see page 4, line 1 - line 4 see page 8, paragraph 4 - page 9, paragraph 1  ---	1-4,6-9, 12,14
X	WO,A,91 11179 (NATIONAL RESEARCH DEVELOPMENT CORPORATION) 8 August 1991  see claims 1-13 see page 5, line 28 - page 6, line 34  ---  -/--	1-4, 6-12,14, 15

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 October 1995

Date of mailing of the international search report

27. 10. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.  
PCT/EP 95/02392

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	<p>WO, A, 95 11666 (COORDINATED DRUG DEVELOPMENT LTD.) 4 May 1995  see claims 1, 10-12, 18, 30, 32, 33, 35  see page 7, line 24 - page 8, line 7  see page 10, line 12 - line 23  see page 12, line 7 - line 15  -----</p>	1-9, 12

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

Intern. Appl. Application No.

PCT/EP 95/02392

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
DE-A-2851489	31-05-79	GB-A-	1571629	16-07-80
		AU-B-	525470	11-11-82
		AU-B-	4210078	07-06-79
		BE-A-	872319	28-05-79
		FR-A, B	2423218	16-11-79
		JP-A-	54084022	04-07-79
		US-A-	4199578	22-04-80
-----				
WO-A-9111179	08-08-91	AU-B-	635616	25-03-93
		AU-B-	7155991	21-08-91
		DE-D-	69100792	27-01-94
		DE-T-	69100792	14-04-94
		EP-A-	0464171	08-01-92
		GB-A, B	2240337	31-07-91
		JP-T-	4504427	06-08-92
		US-A-	5254330	19-10-93
		US-A-	5376386	27-12-94
-----				
WO-A-9511666	04-05-95	AU-B-	7998194	22-05-95
-----				

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/02392

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K9/00 A61K9/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE,A,28 51 489 (FISONS LTD.) 31. Mai 1979  siehe Ansprüche 1-3,7,18,19,21,23 siehe Seite 4, Zeile 1 - Zeile 4 siehe Seite 8, Absatz 4 - Seite 9, Absatz 1  ---	1-4,6-9, 12,14
X	WO,A,91 11179 (NATIONAL RESEARCH DEVELOPMENT CORPORATION) 8. August 1991  siehe Ansprüche 1-13 siehe Seite 5, Zeile 28 - Seite 6, Zeile 34  ---  -/--	1-4, 6-12,14, 15

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Oktober 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27. 10. 95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ventura Amat, A

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 95/02392

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	<p>WO,A,95 11666 (COORDINATED DRUG DEVELOPMENT LTD.) 4. Mai 1995  siehe Ansprüche 1,10-12,18,30,32,33,35  siehe Seite 7, Zeile 24 - Seite 8, Zeile 7  siehe Seite 10, Zeile 12 - Zeile 23  siehe Seite 12, Zeile 7 - Zeile 15  -----</p>	1-9,12



**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. Noles Aktenzeichen

PCT/EP 95/02392

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A-2851489	31-05-79	GB-A- 1571629	16-07-80
		AU-B- 525470	11-11-82
		AU-B- 4210078	07-06-79
		BE-A- 872319	28-05-79
		FR-A, B 2423218	16-11-79
		JP-A- 54084022	04-07-79
		US-A- 4199578	22-04-80
-----			
WO-A-9111179	08-08-91	AU-B- 635616	25-03-93
		AU-B- 7155991	21-08-91
		DE-D- 69100792	27-01-94
		DE-T- 69100792	14-04-94
		EP-A- 0464171	08-01-92
		GB-A, B 2240337	31-07-91
		JP-T- 4504427	06-08-92
		US-A- 5254330	19-10-93
US-A- 5376386	27-12-94		
-----			
WO-A-9511666	04-05-95	AU-B- 7998194	22-05-95
-----			